

## 附件 2

# 化妆品中地氯雷他定等 51 种原料的检测方法

Determination of desloratadine and other 51 kinds of components in cosmetics

## （征求意见稿）

### 1 范围

本方法规定了采用高效液相色谱-质谱法测定化妆品中的抗组胺类药物，包括定性与定量。

本方法适用于膏霜乳液类、液态水基类、液态油基类、凝胶类、面膜类、粉类、蜡基类等化妆品中抗组胺类药物的定性与定量。

### 2 方法提要

样品以 10mmol/L 乙酸铵甲醇溶液为溶剂提取，采用高效液相色谱仪分离，质谱检测器检测，根据保留时间和特征离子对的相对丰度比定性、定量离子对峰面积定量，以标准曲线法计算含量。

本方法对 51 种抗组胺类药物的检出限均为 1ng/mL，定量下限均为 2ng/mL，如以取样品 0.2g，定容体积 50mL 计，检出浓度均为 0.250 $\mu$ g/g，最低定量浓度均为 0.500 $\mu$ g/g。

### 3 试剂和材料

除另有规定外，本方法所用试剂均为分析纯或以上规格，水为 GB/T 6682 规定的一级水。

3.1 甲醇：色谱纯。

3.2 乙酸铵：色谱纯。

3.3 10mmol/L 乙酸铵溶液：称取乙酸铵（3.2）0.77g，加水 1000mL 溶解，用 0.22 $\mu$ m 滤膜过滤。

3.4 10mmol/L 乙酸铵甲醇溶液：称取乙酸铵（3.2）0.77g，加甲醇（3.1）1000mL 溶解，摇匀。

#### 3.5 标准储备溶液

分别称取各抗组胺类药物的标准品（表 1）10 mg（精确到 0.00001 g）置于 10 mL 棕色容量瓶中，加甲醇（3.1）溶解并定容至刻度，摇匀，即得质量浓度为 1.0mg/mL 的标准储备溶液。置于-18 $^{\circ}$ C 冰箱中贮存。

#### 3.6 混合标准储备溶液

分别精密移取各待测组分标准储备溶液（3.5）1.0mL 于 100mL 棕色容量瓶中，用甲醇（3.1）稀释并定容至刻度，作为混合标准储备液。置于-18 $^{\circ}$ C 冰箱中贮存。

### 4 仪器和设备

4.1 液相色谱-三重四极杆质谱联用仪。

4.2 分析天平。

4.3 离心机。

4.4 超声波清洗仪。

#### 4.5 涡旋混合仪。

注：①由于部分吩噻嗪类抗组胺类药物在个别液相色谱-三重四极杆质谱联用仪上有残留现象，这可能与其中的管道种类和仪器清洗有关，因此在实验时应确认仪器没有影响实验结果的残留存在。

②异丙嗪、罗沙替丁醋酸酯等不稳定，储备溶液避光-18℃保存。

### 5 分析步骤

#### 5.1 筛查用混合标准系列溶液的制备

分别取混合标准储备液（3.6）适量，用 10mmol/L 乙酸铵甲醇溶液（3.4）进行稀释，配制成各待测组分浓度依次为 2、4、10、20、50ng/mL 的筛查用混合标准系列溶液。

#### 5.2 基质标准工作溶液的制备

取与待测化妆品配方相同或相近的基质空白样品 5 份于 50mL 具塞比色管中（0.2g/份），分别加入混合标准储备液（3.6）适量，按照样品处理操作步骤处理，配制成各待测组分浓度为 2、4、10、20、50ng/mL 的系列溶液（浓度范围可根据实际情况进行调整）。

#### 5.3 样品处理

准确称取化妆品样品（实际样品或空白样品）0.2g（精确到 0.0001g），置于 50mL 具塞比色管中，加入 20mL 10mmol/L 乙酸铵甲醇溶液（3.4）（蜡基、油基等样品先加入 1~2mL 四氢呋喃，涡旋分散样品）涡旋 30S，使样品分散，冰浴超声 20min，用 10mmol/L 乙酸铵甲醇溶液（3.4）定容至刻度，摇匀。必要时以 10000r/min 离心 5min。取上清液经 0.22μm 微孔滤膜过滤，续滤液作为待测溶液。待测溶液需在 4℃条件下 24h 内完成测定。

#### 5.4 仪器参考条件

##### 5.4.1 色谱条件

色谱柱：C<sub>18</sub> 柱（3.0mm×100mm，1.8μm），或等效色谱柱；

流动相：溶液 A：10mmol/L 乙酸铵溶液(3.3)，溶液 B：甲醇（3.1），梯度洗脱程序见表 1；

表1 流动相的梯度洗脱程序

时间/min	V（流动相 A）/%	V（流动相 B）/%
0	90	10
4	50	50
6	35	65
14	0	100
20	0	100
20.1	90	10
25	90	10

流速：0.3mL/min；

柱温：30℃；

进样量：2μL；

样品盘温度：4℃。

##### 5.4.2 质谱参考条件

离子源：电喷雾离子源（ESI 源）；

监测模式：正离子、负离子多离子反应监测模式，监测离子对及相关参数设定见表 2（可根据仪器情况调整）；

0-4min: 不进入质谱仪分析, 4-18min: 进入质谱仪分析, 18-25min: 不进入质谱仪分析。

表 2 51 种抗组胺药物的监测离子对相关参数设定表

序号	原料	母离子 (m/z)	子离子 (m/z)	Frag (V)	CE (V)
1	地氯雷他定	311.1	259.1*	135	22
			294.1		18
2	氯苯那敏	275.1	230.1*	100	14
			167.1		45
3	阿司咪唑	459.3	135.1*	160	42
			218.1		26
4	曲吡那敏	256.2	211.1*	95	10
			91.1		38
5	溴苯那敏	319.1	273.9*	105	15
			167		49
6	苯海拉明	256.2	167.1*	85	9
			165		47
7	异丙嗪	285.1	86.2*	100	15
			198		25
8	羟嗪	375.2	201*	115	20
			166.1		45
9	奋乃静	404.2	171.1*	150	24
			143.2		30
10	西替利嗪	389.1	201*	115	20
			166.1		50
11	氟奋乃静	438.2	171.1*	160	25
			143.1		35
12	氯丙嗪	319.1	86.2*	120	17
			58		45
13	氯雷他定	383.1	337*	150	25
			267		36
14	特非那定	472.3	436.3*	165	26
			454.3		20
15	赛庚啶	288.2	96.2*	140	25
			191		30
16	多西拉敏	271.1	182.2*	95	12
			167.1		36
17	美沙吡林	262.2	217.1*	95	10
			119.3		22
18	赛克利嗪	267.1	167.1*	85	12
			152.1		45
19	二苯拉林	282.2	167.1*	95	25
			152.1		50

序号	原料	母离子 (m/z)	子离子 (m/z)	Frag (V)	CE (V)
20	氯苯沙明	304.2	215.1*	80	10
			179.1		30
21	西咪替丁	253.1	159.2*	95	10
			117		13
22	阿伐斯汀	349.2	278*	110	13
			260		28
23	奥洛他定	338.2	165*	130	25
			247.1		25
24	贝托斯汀	389.1	202*	125	18
			167		50
25	二氧丙嗪	317.2	86.2*	135	25
			272.1		20
26	非尼拉敏	241.2	196.1*	100	10
			167		50
27	非索非那定	502.3	466*	125	28
			171		42
28	桂利嗪	369.2	167*	100	20
			152		62
29	氯环利嗪	301.2	201*	80	10
			166		35
30	美克洛嗪	391.2	201*	80	12
			165		60
31	氟桂利嗪	405.2	405.2*	100	0
			203		12
32	氮卓斯汀	382.1	112*	100	25
			58.2		60
33	克立咪唑	326.2	84.1*	125	25
			255		15
34	司他斯汀	358.2	215*	100	15
			144.1		8
35	拉呋替丁	432.2	351.2*	115	15
			193.1		28
36	洛美利嗪	469.2	181*	125	15
			166		45
37	氯马斯汀	344.2	215*	100	14
			130		8
38	雷尼替丁	315.2	176*	105	15
			130		25
39	卢帕他定	416.2	309*	125	15
			282		20
40	罗沙替丁醋酸酯	349.2	222.1*	135	23
			107		45

序号	原料	母离子 (m/z)	子离子 (m/z)	Frag (V)	CE (V)
41	咪唑斯汀	433.2	109*	110	50
			308		22
42	美唑他嗪	323.2	83.1*	135	28
			212		30
43	法莫替丁	338.1	189.1*	90	15
			259.1		8
44	尼扎替丁	332.1	155*	115	18
			232.1		15
45	去氯羟嗪	341.2	167*	105	15
			165		60
46	曲尼司特	326.1	266*	-125	-20
			282		-13
47	曲普利啶	279.2	208*	95	10
			193		35
48	酮替芬	310.2	96.1*	135	25
			82		44
49	依巴斯汀	470.3	167*	135	28
			203		31
50	依美斯汀	303.3	246*	145	25
			174		35
51	依匹斯汀	250.1	193*	165	38
			131		35

注：\*定量离子对。

### 5.5 定性判定

取样品溶液与相应标准品溶液，在相同试验条件下测定，样品中如呈现定量离子对和定性离子对的色谱峰，被测组分的特征离子峰保留时间与标准溶液对应的保留时间一致，且选择的定性离子的相对丰度比与相当浓度标准品溶液的定性离子的相对丰度比的最大偏差应不超过表3的规定，则可以判定样品中存在对应的抗组胺类药物成分。

表3 定性确证时相对离子丰度的最大允许偏差

相对离子丰度 (k)	k>50%	50%≥k>20%	20%≥k>10%	k≤10%
允许的最大偏差	±20%	±25%	±30%	±50%

### 5.6 定量测定

取基质标准工作溶液依次测定，以待测成分的系列浓度为横坐标，待测成分的峰面积为纵坐标，进行线性回归，建立基质标准曲线，其线性相关系数应不小于 0.99。取样品溶液测定，将对应的定量离子色谱峰面积代入线性回归方程，按“6.1 计算”项下公式，计算样品中各成分的含量。

## 6 分析结果的表述

### 6.1 计算

$$\omega = \frac{\rho \times V \times D}{m}$$

式中： $\omega$  ——化妆品中的抗组胺类药物成分质量分数， $\mu\text{g/g}$ ；

$\rho$  ——样品溶液中抗组胺类药物成分的质量浓度， $\mu\text{g/mL}$ ；

$V$  ——样品定容体积， $\text{mL}$ ；

$m$  ——样品取样量， $\text{g}$ ；

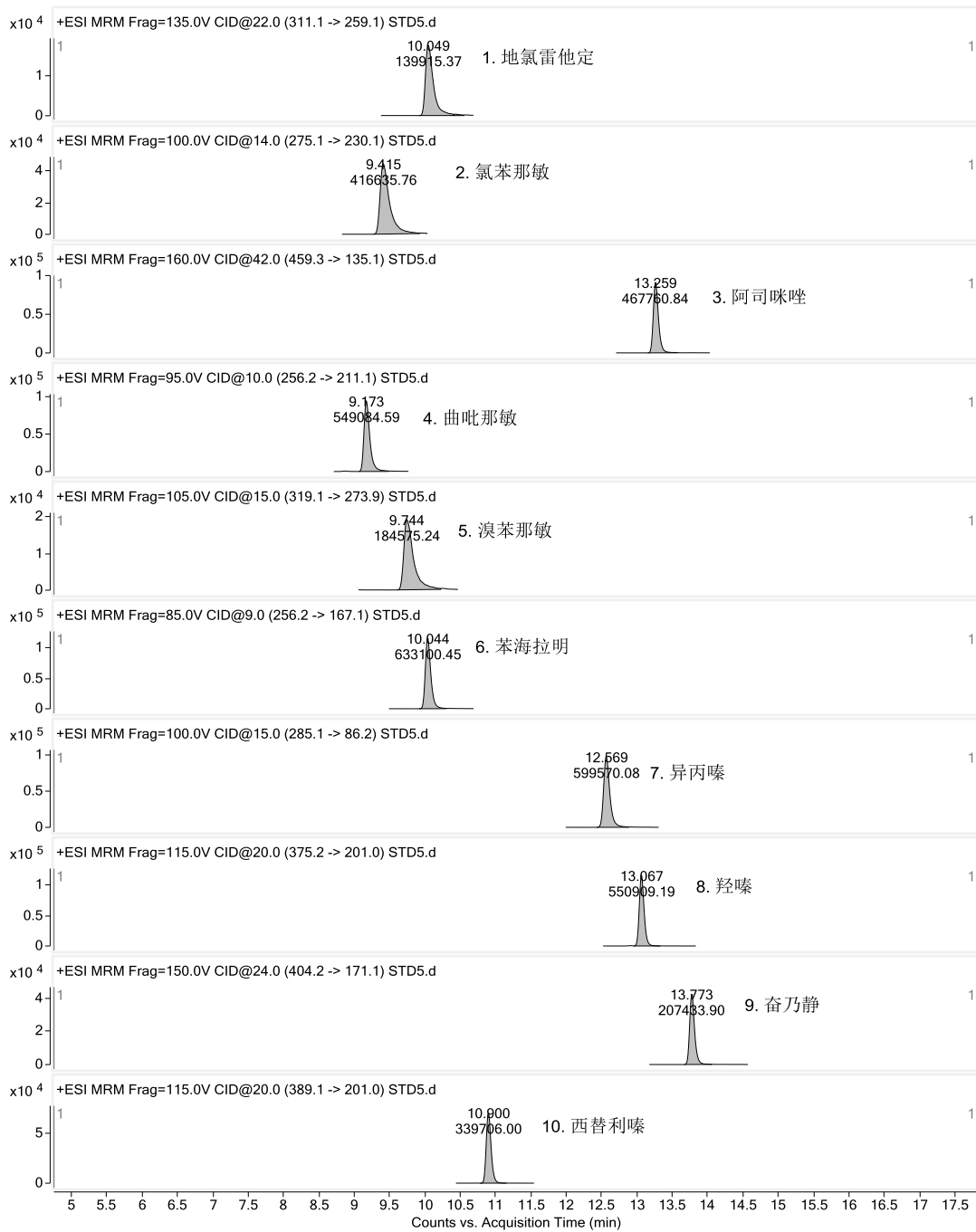
$D$  ——稀释倍数（不稀释则为1）。

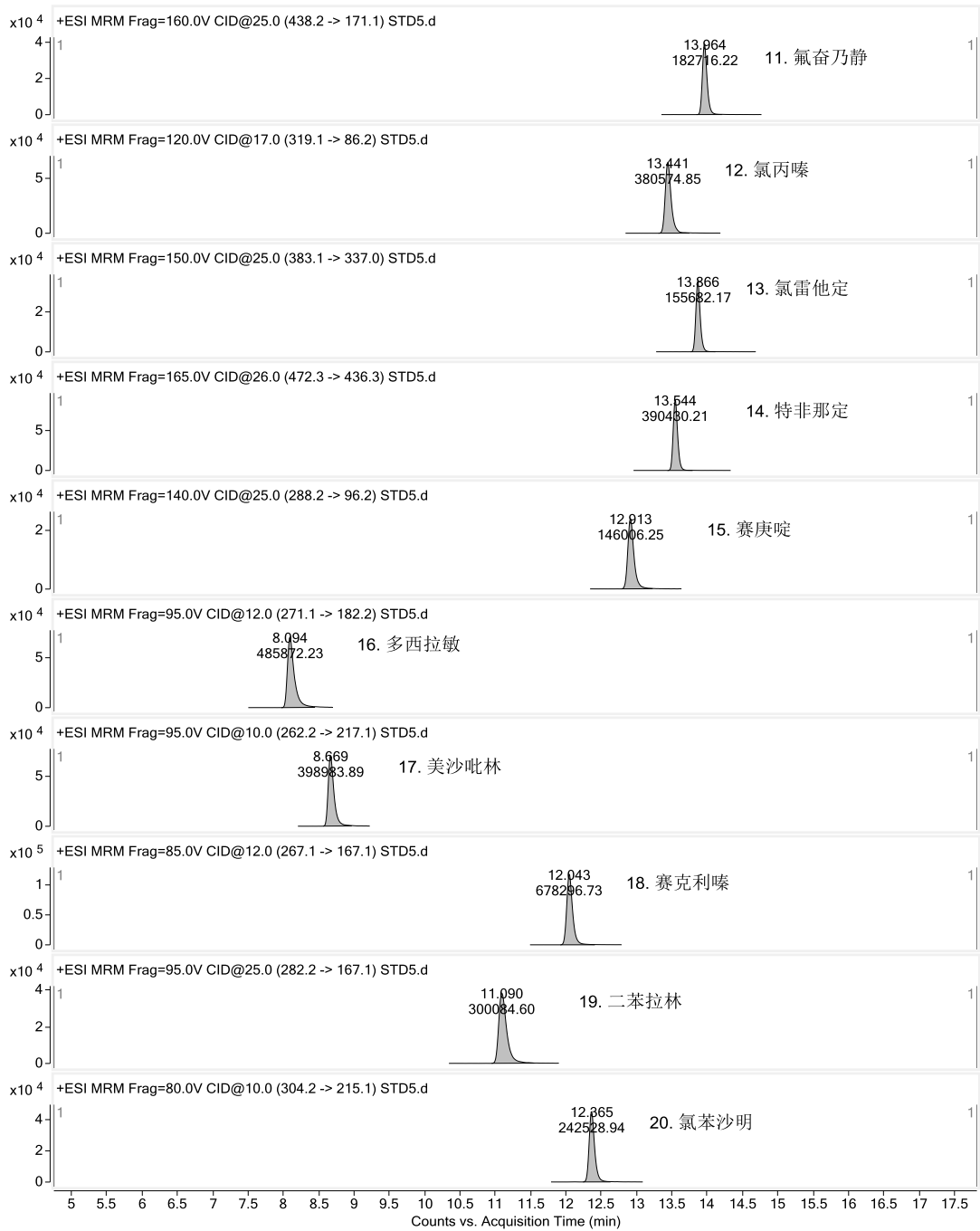
相同条件下获得的两次独立测试结果的绝对差值不得超过算术平均值的15%。

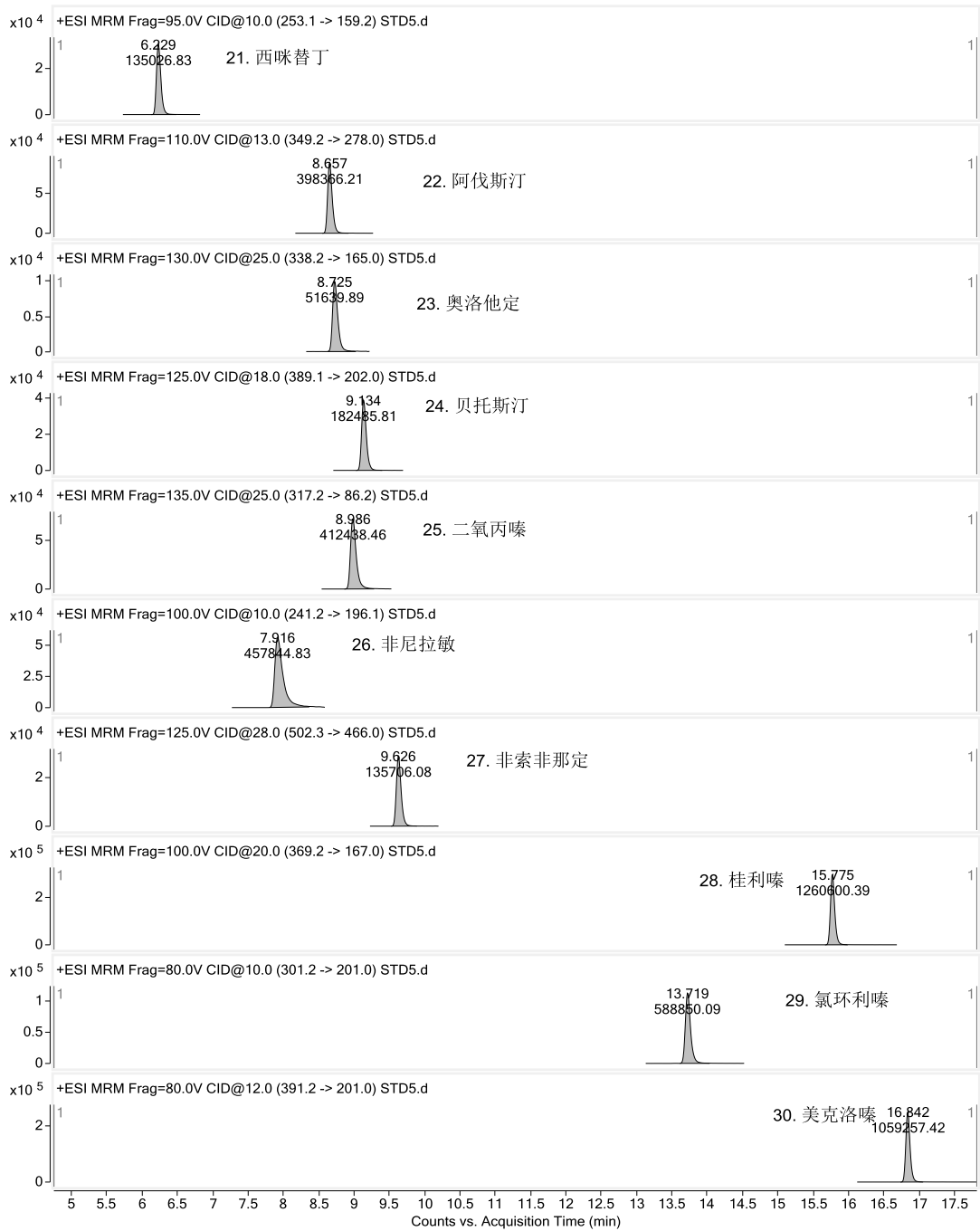
## 6.2 回收率和精密度

多家实验室验证回收率为80.1~114.1%，相对标准偏差小于11%。

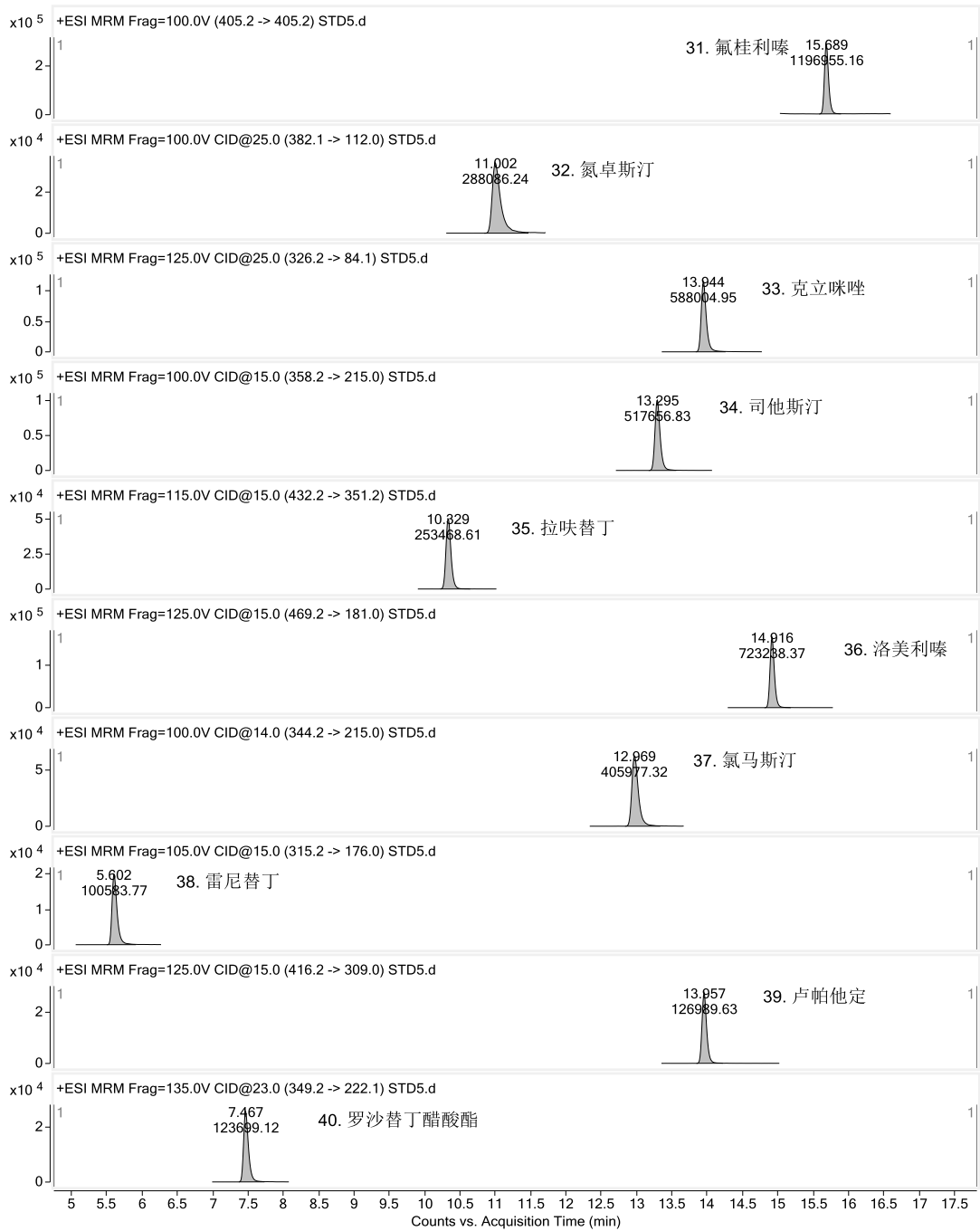
## 7 图谱











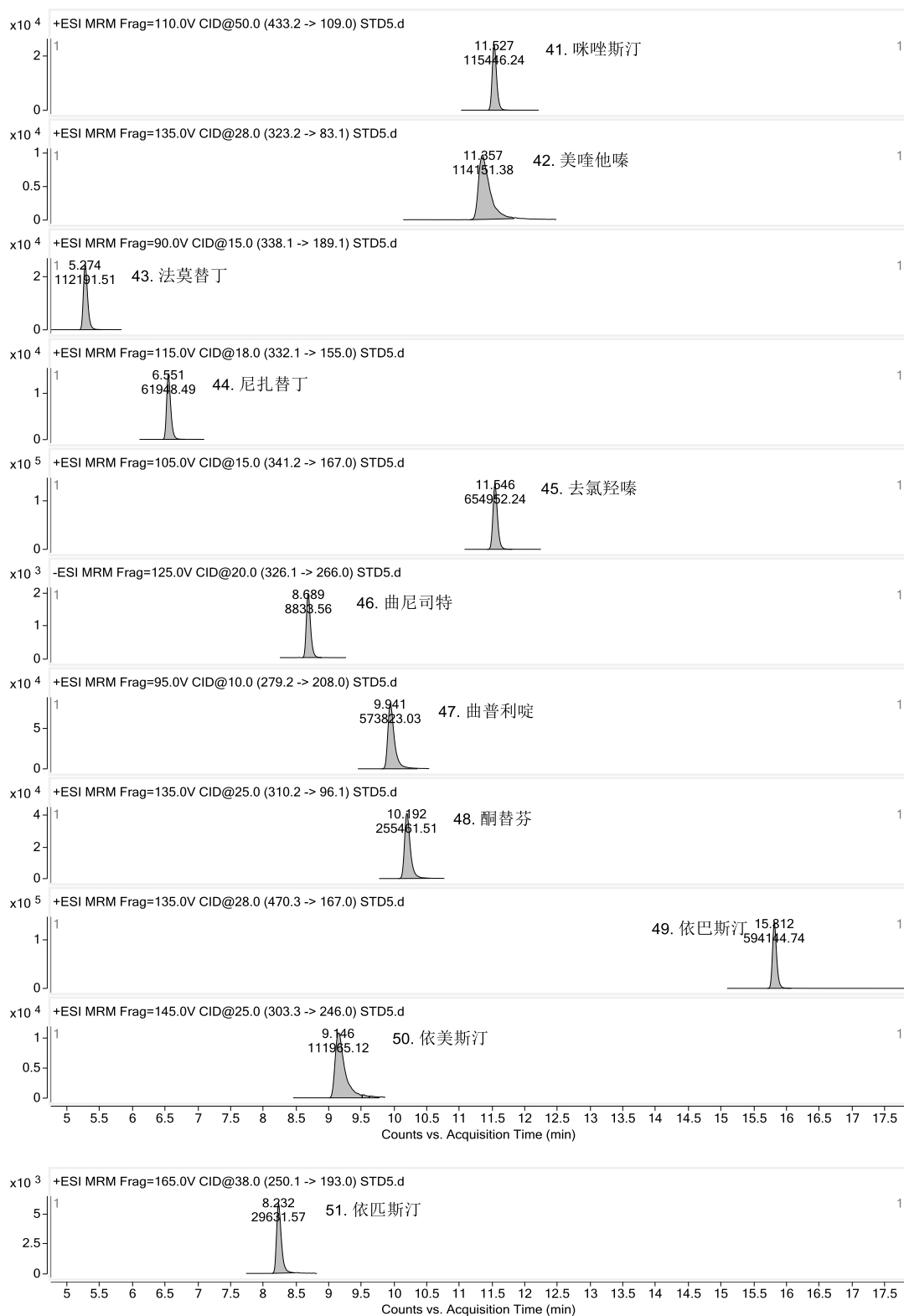


图 1 混合标准溶液 HPLC-MS/MS 色谱图

1.地氯雷他定 (10.05min); 2.氯苯那敏 (9.42min); 3.阿司咪唑 (13.26min); 4.曲吡那敏 (9.17min); 5.溴苯那敏 (9.74min); 6.苯海拉明 (10.04min); 7.异丙嗪 (12.57min); 8.羟嗪 (13.07min); 9.奋乃静 (13.77min); 10.西替利嗪 (10.90); 11.氟奋乃静 (13.96min); 12.氯丙嗪(13.44min); 13.氯雷他定(13.87min); 14.特非那定(13.54min); 15.赛庚啶(12.91min);

16.多西拉敏(8.09min); 17.美沙吡林(8.67min); 18.赛克利嗪(12.04); 19.二苯拉林(11.10min); 20.氯苯沙明(12.36min); 21.西咪替丁(6.23min); 22.阿伐斯汀(8.66min); 23.奥洛他定(8.73min); 24.贝托斯汀(9.13min); 25.二氧丙嗪(8.99min); 26.非尼拉敏(7.92min); 27.非索非那定(9.63min); 28.桂利嗪(15.78min); 29.氯环利嗪(13.72min); 30.美克洛嗪(16.84min); 31.氟桂利嗪(15.69min); 32.氮卓斯汀(11.00min); 33.克立咪唑(13.94min); 34.司他斯汀(13.295min); 35.拉夫替丁(10.329min); 36.洛美利嗪(14.916min); 37.氯马斯汀(12.97min); 38.雷尼替丁(5.60min); 39.卢帕他定(13.96min); 40.罗沙替丁醋酸酯(7.47min); 41.咪唑斯汀(11.53min); 42.美喹他嗪(11.36min); 43.法莫替丁(5.28min); 44.尼扎替丁(6.55min); 45.去氯羟嗪(11.55min); 46.曲尼司特(8.69min); 47.曲普利啶(9.94min); 48.酮替芬(10.19min); 49.依巴斯汀(15.81min); 50.依美斯汀(9.15min); 51.依匹斯汀(8.23min)

## 附录 A

附表 1 地氯雷他定等 51 种原料标准品信息表

序号	中文名称	英文名称	CAS 号	分子式	相对分子质量
1	地氯雷他定	Desloratadine	100643-71-8	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub>	310.83
2	氯苯那敏	Chlorpheniramine	132-22-9	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub>	274.79
3	阿司咪唑	Astemizole	68844-77-9	C <sub>28</sub> H <sub>31</sub> FN <sub>4</sub> O	458.58
4	曲吡那敏	Tripelennamine	91-81-6	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub>	255.36
5	溴苯那敏	Brompheniramine	86-22-6	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>2</sub>	319.24
6	苯海拉明	Diphenhydramine	58-73-1	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NO	255.35
7	异丙嗪	Promethazine	60-87-7	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> S	284.42
8	羟嗪	Hydroxyzine	68-88-2	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	374.9
9	奋乃静	Perphenazine	58-39-9	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub> OS	403.97
10	西替利嗪	Cetirizine	83881-51-0	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	388.89
11	氟奋乃静	Fluphenazine	69-23-8	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> OS	437.52
12	氯丙嗪	Chlorpromazine	50-53-3	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> S	318.86
13	氯雷他定	Loratadine	79794-75-5	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	382.89
14	特非那定	Terfenadine	50679-08-8	C <sub>32</sub> H <sub>41</sub> NO <sub>2</sub>	471.70
15	赛庚啉	Cyproheptadine	129-03-3	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N	287.40
16	多西拉敏	Doxylamine	469-21-6	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O	270.37
17	美沙吡林	Methapyrilene	91-80-5	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> S	261.39
18	赛克利嗪	Cyclizine	82-92-8	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub>	266.38
19	二苯拉林	Diphenylpyraline	147-20-6	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO	281.39
20	氯苯沙明	Chlorphenoxamine	77-38-3	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> ClNO	303.83
21	西咪替丁	Cimetidine	51481-61-9	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> S	252.34
22	阿伐斯汀	Acrivastine	87848-99-5	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	348.44
23	奥洛他定	Olopatadine	113806-05-6	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>	337.41
24	贝托斯汀	Bepotastine	125602-71-3	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	388.89
25	二氧丙嗪	Dioxopromethazine	13754-56-8	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	316.42
26	非尼拉敏	Pheniramine	86-21-5	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub>	240.34
27	非索非那定	Fexofenadine	83799-24-0	C <sub>32</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>4</sub>	501.66
28	桂利嗪	Cinnarizine	298-57-7	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub>	368.51
29	氯环利嗪	Chlorcyclizine	82-93-9	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub>	300.83
30	美克洛嗪	Meclizine	163837-49-8	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub>	390.95
31	氟桂利嗪	Flunarizine	52468-60-7	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	404.50
32	氮卓斯汀	Azelastine	58581-89-8	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O	381.90
33	克立咪唑	Clemizole	442-52-4	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub>	325.84
34	司他斯汀	Setastine	64294-95-7	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> ClNO	357.92
35	拉呋替丁	Lafutidine	118288-08-7	C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	431.55
36	洛美利嗪	Lomerizine	101477-55-8	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	468.54
37	氯马斯汀	Clemastine	15686-51-8	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> ClNO	343.89

序号	中文名称	英文名称	CAS 号	分子式	相对分子质量
38	雷尼替丁	Ranitidine	66357-35-5	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	314.40
39	卢帕他定	Rupatadine	158876-82-5	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub>	415.96
40	罗沙替丁醋酸酯	Roxatidine Acetate	78628-28-1	C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	348.44
41	咪唑斯汀	Mizolastine	108612-45-9	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>6</sub> O	432.49
42	美喹他嗪	Mequitazine	29216-28-2	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> S	322.47
43	法莫替丁	Famotidine	76824-35-6	C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> S <sub>3</sub>	337.45
44	尼扎替丁	Nizatidine	76963-41-2	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	331.46
45	去氯羟嗪	Decloxizine	3733-63-9	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	340.46
46	曲尼司特	Tranilast	53902-12-8	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>5</sub>	327.34
47	曲普利啶	Triprolidine	486-12-4	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub>	278.39
48	酮替芬	Ketotifen	34580-13-7	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NOS	309.42
49	依巴斯汀	Ebastine	90729-43-4	C <sub>32</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>2</sub>	469.66
50	依美斯汀	Emedastine	87233-61-2	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O	302.41
51	依匹斯汀	Epinastine	80012-43-7	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub>	249.31

注：标准品可能存在不同形式，其 CAS 号也会不同，当与目标成分不同时需进行必要的折算。

# 化妆品中地氯雷他定等 51 种原料的检测方法起草说明

为加强化妆品的监督管理，进一步提高化妆品使用安全性，中国食品药品检定研究院组织开展了化妆品中地氯雷他定等 51 种原料的检测方法的研究制定工作。现就工作有关情况说明如下：

## 一、起草原则

本方法目的是为化妆品中禁用原料抗组胺类药物的筛查和定量提供方法。检测方法兼具先进性、准确性以及可操作性强的特点，采用目前一般检测试验普遍具备的分析技术液相色谱-串联质谱法，选择适宜、可行、便于操作的分析条件，保证检测方法的准确性和重现性。

## 二、起草过程

通过查阅国内外相关文献资料，合并了国内现有标准检验方法覆盖的 21 种原料，并新增了 30 种原料。根据目标化合物的物理化学性质，优化质谱条件、色谱条件及前处理条件等，建立了化妆品中地氯雷他定等 51 种原料的检验方法，并完成方法学验证。2022 年 8 月委托三家实验室开展实验室间方法学验证，最终形成了《化妆品中地氯雷他定等 51 种原料的检测方法》。

## 三、与我国已有相关标准的关系

在《化妆品安全技术规范》（2015 年版）中，部分抗组胺类药物被列入禁用原料表，在国家药监局关于更新化妆品禁用原料目录的公告（2021 年第 74 号）中，对《化妆品安全技术规范》（2015 年版）进行了修订，抗组胺类药物均被列入《化妆品禁用原料目录》。

我国现有化妆品中抗组胺药物的检测标准有《化妆品安全技术规范》（2015 年版）、《GB/T 32986-2016 化妆品中多西拉敏等 9 种抗过敏药物的测定液相色谱-串联质谱法》及《化妆品中西咪替丁的检测方法高效液相色谱法》（国家药监局 2019 年第 48 号）等 3 个（不同检测标准对比见表 1）。

现有的 3 个标准仅覆盖 21 种抗组胺药物，法莫替丁等标准外的抗组胺类药物未纳入检测，易造成监管“盲区”，且 3 个标准测定组分有重复，采用的色谱条件、前处理条件不一致，方法检出浓度差异大，检验人员无法同时测定上述抗组胺药物，检验效率较低。因此为了进一步完善化妆品中禁限用物质检测方法标准体系，加强化妆品中禁限用物质的监督管理，对化妆品中抗组胺类药物的检测方法进行修订，主要目标是：1.整合现有的化妆品中抗组胺类的检测标准，优化检测条件，确定适宜的方法定性和定量；2.建立不少于 30 种抗组胺药物的检测方法，覆盖所有化妆品基质类型。

表 1 不同化妆品中抗组胺类药物的检测标准比对

标准	原料	前处理	流动相	检出浓度 ( $\mu\text{g/g}$ )
《规范》	15 种：地氯雷他定、氯苯那敏、阿司咪唑、曲吡那敏、溴苯那敏、苯海拉明、异丙嗪、羟嗪、奋乃静、西替利嗪、氟奋乃静、氯丙嗪、氯雷他定、特非那定、赛庚啶	甲醇提取	水相：100mmol/L 甲酸铵-0.1% 甲酸水溶液 有机相：甲醇	0.250
GB/T 32986-2016	9 种：多西拉敏、美沙吡林、赛克利嗪、二苯拉林、氯苯沙明、曲吡那敏、溴苯那敏、苯海拉明、羟嗪	针对不同化妆品基质采用不同提取方法，再进行固相萃取净化浓缩	水相：5mmol/L 甲酸铵-0.1% 甲酸水溶液 有机相：甲醇	0.0006
国家药监局 2019 年第 48 号	西咪替丁	甲醇提取	水相：20mmol/L 醋酸铵-0.1% 乙酸水溶液 有机相：乙腈	20

#### 四、与《规范》中原方法的对比情况

本方法在《规范》中原方法的基础上进行优化，主要有以下修订：1.将原方法中 15 种抗组胺原料增加至 51 种抗组胺原料；2.样品处理中，原提取溶剂为甲醇，个别原料如赛克利嗪等存在保留时间漂移的现象，可能原因是受化妆品基质酸碱度影响，因此将提取溶剂优化为 10mmol/L 乙酸铵甲醇溶液，缓冲体系的加入可以使保留时间稳定；3.色谱条件中，原流动相 A “100mmol/L 甲酸铵-0.1% 甲酸溶液” 优化为 “10mmol/L 乙酸铵溶液”，并优化了梯度洗脱程序、流速、柱温等条件；4.新增在质谱离子源前建议使用切换阀，将出峰前后的洗脱液切换至废液，有利于减少基质效应。

#### 五、国际相关标准情况

目前国外未见公开发布的相关标准。

#### 六、实验室验证情况

根据《国家药监局关于发布化妆品补充检验方法管理工作规程和化妆品补充检验方法研究起草技术指南的通告》（2021 年第 28 号）中附件 2《化妆品补充检验方法研究起草技术指

南》，依据化妆品补充检验方法研制技术要求规定的方法验证参数要求，对本方法的特异性、线性范围、准确度、精密度、检出浓度、定量下限、稳定性进行实验室间的验证，以及阳性样品检测等，验证基质包括膏霜类、乳液类、液态水基类、液态油基类、凝胶类、面膜类、粉类、蜡基类等八种常见基质。

本实验室内部验证，各化妆品基质对该方法无干扰；方法在 2 $\mu\text{g/L}$ -50 $\mu\text{g/L}$  的浓度范围内线性良好，其相关系数为大于 0.995；检出浓度和定量下限浓度能达到标准拟定的要求 0.250 $\mu\text{g/g}$  和 0.500 $\mu\text{g/g}$ ；分别进行低、中、高三个浓度水平的加标测试，回收率和精密度良好，其中回收率在 82.6%~111.7%，精密度为 0.2%~7.7%；各组分在 4 $^{\circ}\text{C}$  条件下 24 小时内测定。

对本方法基质效应评价如下：按照国食药监许[2010]455 号化妆品中禁用物质和限用物质检测方法验证技术规范要求，通过标准曲线和基质标准曲线斜率的比对、方法回收率和提取回收率的比对考察基质效应，大部分组分在所考察的八种常见基质中的基质效应均在  $\pm 15\%$  内，即无明显基质效应，个别组分如罗沙替丁醋酸酯等在膏霜类等基质中存在较明显的基质效应 ( $\pm 30\%$ )。考虑到化妆品基质种类多，基质复杂，在实际应用中基质效应可能难以避免，因此先采用标准溶液进行样品筛查，如有阳性样品，再配制对应的基质标准曲线进行定量测定。

三家实验室开展实验室间验证，各化妆品基质对该方法无干扰；方法在 2 $\mu\text{g/L}$ -50 $\mu\text{g/L}$  的浓度范围内线性良好，其相关系数为大于 0.990；检出浓度和定量下限浓度能达到标准拟定的要求 0.250 $\mu\text{g/g}$  和 0.500 $\mu\text{g/g}$ ；分别进行低、中、高三个浓度水平的加标测试，回收率和精密度良好，其中回收率在 80.1%~114.3%，精密度为 0.1%~11%；各组分在 4 $^{\circ}\text{C}$  条件下 24 小时内测定。另外，收集 3 批阳性样品，实验室内部与三家验证实验室的检测结果相对标准偏差小于 11%。

## 七、其他需说明的问题

### 1、关于体例

本方法的体例主要参照《化妆品安全技术规范》（2015 年版）的理化检验方法的体例，以规范和统一书写，方便化妆品检验领域相关检验人员的阅读和使用。

### 2、关于检测方法的建立

本方法规定了采用高效液相色谱-串联质谱法测定膏霜乳液类、液态水基类、液态油基类、凝胶类、面膜类、粉类、蜡基类等化妆品中抗组胺类药物筛查、定性和定量的方法。方法使用标准物质优化仪器条件，建立化妆品中抗组胺类药物分析系统。筛查时配制标准溶液，样品以 10mmol/L 乙酸铵甲醇为溶剂提取，采用高效液相色谱仪分离，质谱检测器检测，根据保留时间和特征离子对的相对丰度比定性；若筛查发现阳性样品，则配制基质标准曲线，采用标准曲线法，以定量离子对峰面积计算含量。本方法对 51 种抗组胺类药物的检出限均



为 1ng/mL，定量下限均为 2ng/mL，如以取样品 0.2g，定容体积 50mL 计，检出浓度均为 0.250μg/g，最低定量浓度均为 0.500μg/g。

### 3、关于新增原料的选择

原料筛选主要依据现有的标准、文献，并整合抗组胺药物的药理作用，进行综合研判，将可能添加或未来可能添加的抗组胺类药物纳入检测范围。最终合并了现有标准的全部原料，共 21 种，并新增了标准外 30 种原料。新增抗组胺类原料见表 2。

表 2 新增抗组胺类原料

序号	中文名称	英文名称	CAS 号	分子式	相对分子质量
1	阿伐斯汀	Acrivastine	87848-99-5	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	348.44
2	奥洛他定	Olopatadine	113806-05-6	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>	337.41
3	贝托斯汀	Bepotastine	125602-71-3	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	388.89
4	二氧丙嗪	Dioxopromethazine	13754-56-8	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	316.42
5	非尼拉敏	Pheniramine	86-21-5	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub>	240.34
6	非索非那定	Fexofenadine	83799-24-0	C <sub>32</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>4</sub>	501.66
7	桂利嗪	Cinnarizine	298-57-7	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub>	368.51
8	氯环利嗪	Chlorcyclizine	82-93-9	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub>	300.83
9	美克洛嗪	Meclizine	163837-49-8	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub>	390.95
10	氟桂利嗪	Flunarizine	52468-60-7	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	404.50
11	氮卓斯汀	Azelastine	58581-89-8	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O	381.90
12	克立咪唑	Clemizole	442-52-4	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub>	325.84
13	司他斯汀	Setastine	64294-95-7	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> ClNO	357.92
14	拉呋替丁	Lafutidine	118288-08-7	C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	431.55
15	洛美利嗪	Lomerizine	101477-55-8	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	468.54
16	氯马斯汀	Clemastine	15686-51-8	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> ClNO	343.89
17	雷尼替丁	Ranitidine	66357-35-5	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	314.40
18	卢帕他定	Rupatadine	158876-82-5	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub>	415.96
19	罗沙替丁醋酸酯	Roxatidine Acetate	78628-28-1	C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	348.44
20	咪唑斯汀	Mizolastine	108612-45-9	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>6</sub> O	432.49
21	美喹他嗪	Mequitazine	29216-28-2	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> S	322.47
22	法莫替丁	Famotidine	76824-35-6	C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> S <sub>3</sub>	337.45
23	尼扎替丁	Nizatidine	76963-41-2	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	331.46
24	去氯羟嗪	Decloxizine	3733-63-9	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	340.46
25	曲尼司特	Tranilast	53902-12-8	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>5</sub>	327.34
26	曲普利啶	Triprolidine	486-12-4	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub>	278.39
27	酮替芬	Ketotifen	34580-13-7	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NOS	309.42
28	依巴斯汀	Ebastine	90729-43-4	C <sub>32</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>2</sub>	469.66
29	依美斯汀	Emedastine	87233-61-2	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O	302.41
30	依匹斯汀	Epinastine	80012-43-7	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub>	249.31